

리스테리아 균혈증이 동반된 전신성 홍반성 루푸스 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 진단검사의학교실*

안철민 · 박민찬 · 이상원 · 심재민 · 이근만 · 박용범 · 이수곤 · 용동은*

= Abstract =

Listeria monocytogenes Bacteremia in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Chul Min Ahn, M.D., Min-Chan Park, M.D., Sang-Won Lee, M.D., Jae Min Shim, M.D.,
Kun-Man Lee, M.D., Yong-Beom Park, M.D., Ph.D., Soo-Kon Lee, M.D., Ph.D.,
Dong-Eun Yong, M.D.*

Department of Internal Medicine, Department of Diagnostic Laboratory Medicine*,
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

We report a 43-year old woman of *Listeria monocytogenes* bacteremia associated with systemic lupus erythematosus (SLE). She had been treated with glucocorticoid pulse therapies and a cyclophosphamide pulse therapy for relapsed lupus nephritis class IV. After the immunosuppressive treatment, she complained of fever, vomiting, diarrhea, and abdominal pain. Diffuse edematous thickening of bowel wall was seen on abdominal CT scan and *Listeria monocytogenes* was identified on blood culture study. After antibiotic therapy that lasted for more than 4 weeks, her presenting symptoms were resolved and no more *Listeria monocytogenes* was identified on follow-up culture studies. Infection with *Listeria monocytogenes*, a rare food-borne illness, can be life-threatening with high fatality rates and is known to occur more frequently in immunocompromised patients, including those receiving high-dose glucocorticoid or immunosuppressive therapy for collagen vascular disease. In Korea, a case of *Listeria* meningitis was reported, but a case of bacteremia caused by *Listeria monocytogenes* enteritis has never been reported in SLE patients. Thus, we report a case of *Listeria monocytogenes* bacteremia that occurred due to food poisoning after aggressive immunosuppressive treatment in a patient with SLE.

Key Words: Systemic lupus erythematosus, *Listeria monocytogenes*, Enteritis, Bacteremia

<접수일 : 2004년 12월 20일, 심사통과일 : 2005년 5월 2일>

※통신저자 : 이 수 곤

서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 내과학교실

Tel : 02) 2228-1947, Fax : 02) 393-6884, E-mail : sookonlee@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

전신성 홍반성 루푸스(systemic lupus erythematosus, SLE)에서의 감염은 주로 부신피질 호르몬제와 면역억제제의 사용에 따른 면역상태의 저하 및 루푸스 신염과 같은 SLE의 활성화와 연관되어 발생하며 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Group D *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Escherichia coli* 등이 가장 흔한 원인 균주로 알려져 있다^{1,2)}. 국내에서도 SLE 환자에서 발생한 균혈증의 양상에 대한 후향적 연구가 이루어졌는데, *Salmonella* 균속, *Escherichia coli* 등이 가장 높은 빈도의 원인 균주였으며 루푸스 신염의 활성화와 고용량의 부신피질 호르몬제의 투여 등이 그 위험인자로 조사되었다³⁾.

이런 흔한 균주 외에도 toxoplasmosis, nocardiosis, *Cryptococcus meningitidis* 및 *Listeria monocytogenes* 등에 의한 기회감염도 SLE 환자에서 드물게 보고되고 있는데, 특히 리스테리아(*listeria*) 감염은 SLE 환자에서 매우 드물게 보고되고 있으며^{4,5)} 주로 식중독(food poisoning)에 의해 유발되어 균혈증(bacteremia)이나 뇌수막염(meningitis)의 형태로 발현되는 것이 가장 흔한 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 현재까지 국내에서는 SLE 환자에서 면역억제 치료 도중, 뇌수막염의 형태로 발생한 리스테리아 감염증 1예가 보고된 적이 있으나⁸⁾ 식중독에 의해 유발된 장염이 리스테리아 균혈증으로 진행한 예는 아직 보고된 바 없다.

저자들은 루푸스 신염의 악화로 인하여 면역억제 치료를 시행받은 SLE 환자에서 식중독에 의해 발생한 리스테리아 균혈증의 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자 42세

주 소: 구토 및 양측 하지 부종

현병력: 본 여자 환자는 1998년 구강 내 궤양, 다발성 관절염, 백혈구 감소증, 항핵항체 양성 및 항 dsDNA 항체 양성소견이 보여 SLE로 진단받았다. 1999년 하지 부종 발생하였으며 요검사상 단백뇨 소견을 보여 시행한 신조직검사 결과, 루푸스 신염

Class IV로 진단받았다. 이후 고용량의 부신피질 호르몬제 치료 및 2년간의 사이클로포스파마이드(cyclophosphamide) 충격요법을 시행받은 후, 단백뇨는 소실된 상태이다. 부신피질 호르몬제(prednisolone) 10 mg/일을 복용하며 외래 추적 관찰하던 중, 내원 한달 전부터 구토와 현기증, 양측 하지의 부종이 발생하였고 내원 당일 두통과 구토증상이 악화되어 내원하였다.

과거력: 1999년 고혈압을 진단받고 captopril 50 mg/일, felodipine 5 mg/일 복용 중이었고 당뇨병, 폐결핵 및 간염의 기왕력은 없었으며 가족력상 특이소견이 없었다.

신체검사: 내원 당시 혈압 150/110 mmHg, 맥박수 86회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.2°C이었다. 이학적 검사상, 안면부 발진, 구강 내 궤양이나 레이노 현상은 관찰되지 않았으며 촉진되는 림프절은 없었다. 흉부 청진상 심잡음은 청진되지 않았고 천명음이나 수포음은 없었다. 복부의 압통은 없었고 장음은 정상이었다. 간과 비장은 촉진되지 않았으며 양측 사지에 중등도의 함요 부종이 있었다. 신경학적 검사상 의식은 명료하였으며 경부경직은 없었다. 근위 및 원위부의 근력은 정상이었고 감각 이상은 관찰되지 않았으며 심부 건반사는 정상이었다.

검사실 소견: 일반 혈액 검사상 백혈구 5,040/mm³ (림프구 1,000/mm³), 혈색소 9.3 g/dL, 혈소판 78,000/mm³이었으며, 혈청 생화학검사상 BUN 40.4 mg/dL, 크레아티닌 2.5 mg/dL였고 총단백질과 알부민은 각각 4.4 mg/dL, 2.7 mg/dL이었으며 혈청 전해질은 정상소견을 보였다. 적혈구 침강속도는 14 mm/hr, C-반응단백(CRP)은 0.506 mg/dL (참고치 0~0.8 mg/dL)이었다. 항핵항체는 1 : 160 양성(speckled type), 항 dsDNA항체 양성(역가 491.7 IU/mL, 참고치 93.0 IU/mL), 항 Sm항체 양성이었으며 혈청 C₃ 38.8μmol/L (참고치 90~180μmol/L), C₄ 10.6μmol/L (참고치 10~40μmol/L), 용혈성 보체(CH50)가 8.6 mg/mL (참고치 23~46 mg/mL)로 감소되어 있었다. 요검사상 단백질 3+, 적혈구 3+의 소견을 보였고 24시간 요검사상 단백 배출량 3,058 mg/일로 증가되어 있었다. 뇌척수액 검사상, 척수강 내 압력은 170 mmH₂O 였으며, 적혈구 0/μL, 백혈구 3/μL, 뇌척수액 내 단백질 20 mg/dL (참고치 15~45 mg/dL), 포도당 49

mg/dL (참고치 40~70 mg/dL)으로 정상소견이었고 뇌척수액 세균도말 및 배양검사는 음성이었다.

방사선 소견: 흉부 단순 방사선검사상 이상소견은 관찰되지 않았고 내원 2일째 시행한 뇌 자기공명영상(MRI)상 특이소견은 없었다.

임상 경과: 단백뇨 증가 및 BUN, 크레아티닌 상승 소견을 보여 루푸스 신염의 급성 악화로 진단하였고 요독증에 의한 두통 및 구토증으로 판단되어 내원 2일째부터 3일간 부신피질 호르몬제 충격요법(methylprednisolone 1,000 mg/일, 3일간 경정맥 투여)을 시행하였다. 이후 고용량의 부신피질 호르몬제(prednisolone 60 mg/일)를 유지하자 하지 부종 및 구토 증세는 호전되기 시작하고 BUN 및 크레아티닌은 감소 추세를 보였다. 내원 10일째에 구토 증세의 호소는 없었으나 다시 하지 부종이 악화되면서 BUN과 크레아티닌의 상승소견이 관찰되어 내원 12일째부터 다시 3일간 부신피질 호르몬제 충격요법(methylprednisolone 1,000 mg/일, 3일간 경정맥 투여)을 시행하고 내원 15일째에 한 차례의 사이클로포스파마이드 충격요법(cyclophosphamide 780 mg/일, 경정맥 투여)을 시행하였다. 고용량의 부신피질 호르몬제(prednisolone 60 mg/일) 경구 투여를 유지하면서 BUN과 크레아티닌 수치는 다시 감소되었고 하지 부종이 호전되던 중, 내원 32일째 일반 혈액검사상 백혈구 수 $1,830/\text{mm}^3$ 으로 감소된 상태에서 자가식으로 김밥을 먹은 후, 구토 및 복부 통증을 동반한 하

루 10회 가량의 수양성 설사와 발열(39.1°C)을 호소하였다. 이학적 검사상, 복부 전반에 걸쳐 압통 및 경한 반발통 소견이 관찰되어 시행한 컴퓨터 단층촬영상 범복막염(panperitonitis)의 증거는 관찰되지 않았으나 광범위한 장부종이 관찰되었다(그림 1). 식중독에 의한 장염으로 판단하여 부신피질 호르몬제는 prednisolone 20 mg/일로 감량하고 경험적 경정맥 항생제 치료 및 수액 투여 등의 보존적 치료를 시작하였다. 이후 내원 33일째부터 복부 통증이 호전되고 반발통은 소실되었다. 복통 및 고열 발생 당시 시행한 대변 세균검사상 동정된 균주는 없었으나 혈액 배양검사 3쌍에서 모두 *Listeria monocytogenes*가 동정되었다(그림 2). 식중독에 의해 유발된 리스테리아 장염 및 균혈증으로 진단하고 이후 4주간 경정맥 teicoplanin 및 경구 trimethoprim/sulfamethoxazole (TMP-SMX)을 투여하였으며 환자와 보호자에 대해 균감염증의 재발방지를 위해 육류 및 채소류에 대한 철저한 위생관리를 교육하였다. 이후 4주간 추적 검사한 혈액 배양검사상 음성이었으며 복통 및 설사 증세가 없어 퇴원하였다. 외래에서 4주간 더 TMP-SMX을 추가 복용하였고 복통 및 설사의 재발 증상이 없는 상태로 현재 루푸스 신염에 대하여 부신피질 호르몬제(prednisolone) 20 mg/일을 복용하면서 추적 관찰 중이다.

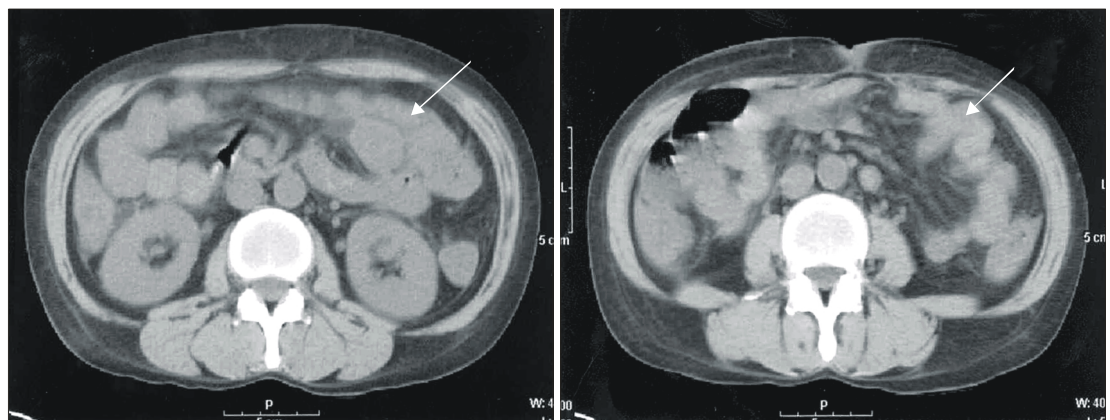


Fig. 1. Abdomen-pelvic CT scan showed diffuse colonic wall edema and small amount of ascites but no evidence of panperitonitis or intestinal obstruction.

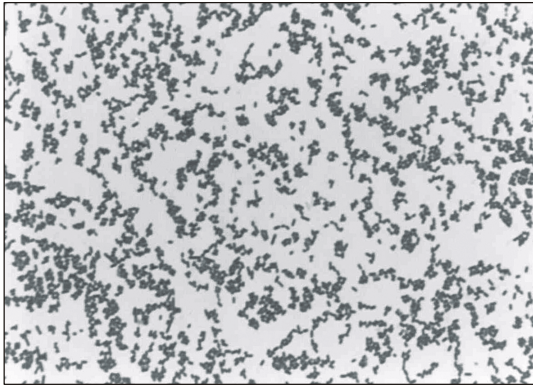


Fig. 2. Light microscopic finding of blood culture study shows gram positive cocco-rods that were documented as *Listeria monocytogenes* (H&E stain, $\times 1,000$).

고 찰

SLE 환자들의 경우, 면역억제 치료를 시행하지 않는 경우에도 일반인에 비해 훨씬 높은 감염의 위험성을 가지며 SLE 환자의 약 40%가 감염을 경험하는 것으로 보고되었는데, 이는 질병 자체에 의해 초래되는 면역작용의 저하와 만성적인 염증반응이 SLE 환자에 있어서 감염의 위험성을 증가시키는 것으로 알려져 있다⁹⁾. 특히, SLE 환자에 있어서 고용량의 부신피질 호르몬제를 장기간 사용하거나 면역억제제를 투여하는 경우에 중증 감염의 위험성이 더욱 증가하는데, 보고에 따라서는 사이클로포스파마이드를 투여한 환자의 37%에서까지 중증 감염이 발생하는 것으로 알려져 있다^{1,2,9)}. 그 외에도 단백뇨, 신부전, 그리고 SLE 자체의 활성화 등이 중증 감염 발생의 위험인자로 알려져 있으며 SLE 환자에 있어서 발생하는 감염증의 균주로는 *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, Group D *Streptococcus*, *Klebsiella pneumoniae* 및 *Escherichia coli*가 가장 흔하게 보고되었다. 그 외에 *Salmonella*균속, mycobacteria 감염도 종종 보고되고 있으며 특히, 면역억제제를 투여받거나 백혈구 감소증을 동반할 경우에는 *Pneumocystis carinii*, *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, *Nocardia asteroides*, *Coccidioides immitis*, *Toxoplasma gondii*, herpes zoster 및 cytomegalovirus 등

의 흔치 않은 기회감염이 발생할 위험이 높아지는 것으로 알려져 있다^{9,10)}. SLE 환자에서의 이러한 기회감염은 진단되기 이전에 사망에 이르는 경우가 많아 그 발생률이 낮게 보고될 가능성이 있으며 대개의 경우, 심각한 면역억제 상태에 중증 감염으로 발생하는 경우가 많아 그 예후가 매우 불량한 것으로 알려져 있다^{1,10)}.

*Listeria monocytogenes*는 그람 양성 간균으로 혈액 배지에서 자라며 불완전한 β -용혈성을 가진다. 주로 토양이나 물에서 서식하지만 동물의 장 내나 건강한 어른에서 5% 정도까지 발견되기도 한다. 건강한 사람에서 임상 증상이 나타나는 경우는 매우 드물지만, 일단 감염이 된 경우에는 사망률이 20~30% 이상으로 높게 보고되고 있다^{6,7,11)}. *Listeria monocytogenes* 감염증의 임상 양상은 대개 장염의 형태로 시작하여 균혈증과 뇌수막염으로 발전되는 경우가 가장 흔하며, 그 외에 뇌염, 심내막염, 봉와직염, 림프절염, 간염이나 심근염, 복막염, 장염 등의 다양한 국소적인 형태로도 나타날 수 있다. 특히 신생아, 임신부를 포함하여 면역기능이 저하된 경우나 후천성 면역결핍증(AIDS) 환자, 장기이식 후 면역억제제 복용 중이거나 항암제를 투약 중인 혈액종양 질환자, 간경화 환자 및 장기간 부신피질 호르몬제를 복용해 온 결합조직질환에서 동반될 수 있는 것으로 알려져 있다^{6,7,11,12)}.

리스테리아 감염증의 진단은 증상과 세균배양 검사에 의해 이루어진다. 치료는 penicillin G나 ampicillin의 경정맥 투여가 효과적이며 상승작용을 위해 aminoglycoside를 병용 투여할 수 있다. Penicillin 알레르기가 있을 경우에는 glycoprotein 계통의 항생제 (teicoplanin, vancomycin)나 TMP-SMX가 사용할 수 있으며 신부전을 동반하였을 경우 그에 대한 신독성과 면역기능 저하를 고려하여 용량의 조절을 필요로 한다. 본 환자의 경우에는 penicillin계 항생제에 대한 과민반응의 기왕력은 없었으나 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이상으로 상승되어 있었고 스테로이드의 장기 사용으로 인한 면역저하 상태여서 penicillin 대신 teicoplanin과 TMP-SMX 병용요법으로 항생제치료를 시행하였다. 리스테리아 감염증은 적절한 치료가 이루어지지 않을 경우 약 90%에서 사망하며 정상적인 치료가 이루어질 경우에도 약 30%에서는 예후가 좋

지 않은 것으로 알려져 있다^{6,7)}. 실제로 리스테리아는 세포 내에서 생존하고 번식하는 능력을 가진 세포 내 세균이므로 단기간의 치료 후에 재발하는 경우가 흔하며, 특히 면역억제 상태에서는 세포 내에서 균의 제거가 용의하지 않아 세포 내 감염이 오랜 기간동안 지속될 가능성이 있으므로 장염인 경우에는 2주 이상, 뇌수막염에서는 발열 증세 호전 뒤에도 2~3주 이상, 그리고 균혈증이나 심내막염일 경우 4주 이상, 인공 판막 심내막염인 경우는 6~8주까지 경정맥 항생제를 사용하도록 권장하고 있다^{6,7,13)}.

SLE 환자에서의 *Listeria* 감염증 역시 대부분 식중독에 의한 장염의 형태로 시작하여 균혈증이나 뇌수막염의 형태로 발전하는 경우가 가장 흔한데, 부신피질 호르몬제 및 면역억제제의 사용과 관련하여 발생하는 경우가 대부분이며 적절한 항생제의 투여에도 불구하고 50% 이상의 경우에서 사망에 이를 만큼 치명적인 것으로 알려져 있다^{4,5)}.

본 증례는 루푸스 신염의 급성 악화로 인한 신부전 상태에서 부신피질 호르몬제 충격요법 및 사이클로포스파마이드 충격요법을 시행받은 후, 백혈구 감소증이 있는 상태에서 식중독에 의한 구토, 설사, 복통을 동반한 장염이 발생하고 리스테리아 균혈증으로 진단된 경우이다. 내원 당시 호소한 구토 등의 소화기계 증상은 면역억제치료를 시행하면서 완전히 호전되었던 점으로 미루어 보아 루푸스 신염의 악화와 요독증에 의한 것으로 생각하며 내원 한달 후 발생한 소화기계 증상은 구토 외에도 심한 복통과 설사를 동반한 점으로 미루어 보아 내원 시 발생하였던 SLE나 루푸스 신염에 의한 증상보다는 식중독이 발현되면서 리스테리아 감염증으로 진행하여 발생한 증상으로 생각한다. 본 증례와 같이 기회감염의 위험인자를 가진 환자에서 면역억제 치료를 시행하는 경우, 기회감염을 정확히 진단하고 충분한 기간 동안의 치료를 유지하는 것이 필요하다. 하지만 리스테리아 감염증은 적절한 치료에도 불구하고 높은 사망률을 보이는 치명적인 감염증이므로, 그 발생을 줄일 수 있는 일차적 예방이 무엇보다도 중요하다. 1992년 미국 질병관리본부(Centers for Disease Control and Prevention)가 발표한 음식물을 통한 리스테리아 감염증의 예방을 위한 권고 사항¹⁴⁾에 의거하여

리스트ের리아 오염의 가능성이 있는 육류 및 채소류의 철저한 관리가 이루어진다면 리스테리아 감염증의 발생률을 44%까지 크게 감소시킬 수 있는 것으로 보고되었다. 따라서 본 증례에서와 같이 기회감염의 고위험군에 있어서 리스테리아 감염증이 발생하였을 경우 적절한 항생제를 충분한 기간 투여하여 치료하는 것은 물론, 음식물을 청결히 보관하고 완전히 익혀 먹는 등의 위생적인 식생활에 대한 보다 철저한 관리와 교육이 균감염증의 예방과 재발방지를 위하여 무엇보다 중요하겠다.

요 약

본 저자들은 루푸스 신염의 악화로 강력한 면역억제 치료를 받은 후 장염이 발생하고 *Listeria monocytogenes* 균혈증으로 진행한 것을 진단하고 치료한 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Pryor BD, Bologna SG, Kahl LE. Risk factors for serious infection during treatment with cyclophosphamide and high-dose corticosteroids for systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996;39:1475-82.
- 2) Ward MM, Pyun E, Studenski S. Causes of death in systemic lupus erythematosus: long-term follow-up of an inception cohort. *Arthritis Rheum* 1995;38:1492-9.
- 3) Min JK, Min DJ, Hong YS, Lee SH, Park SH, Cho CS, et al. Bacteremia in Patient with Systemic Lupus Erythematosus. *J Korean Rheum Assoc* 2000;7:381-9.
- 4) Harisdangkul V, Songcharoen S, Lin AC. Listerial infections in patients with systemic lupus erythematosus. *South Med J* 1992;85:957-60.
- 5) Kraus A, Cabral AR, Sifuentes-Osornio J, Alarcon-Segovia D. Listeriosis in patients with connective tissue diseases. *J Rheumatol* 1994;21:635-8.
- 6) Gellin BG, Broome CV. Listeriosis. *JAMA* 1989;261:1313-20.
- 7) Lorber B. Listeriosis. *Clin Infect Dis* 1997;24:1-9.
- 8) Choi JW, Park MC, Hwang MH, Park YB, Lee SK. *Listeria monocytogenes* meningitis in a patient with systemic lupus erythematosus: a case report. *J Korean*

- Rheum Assoc 2003;10:320-4.
- 9) Kang I, Park SH. Infectious complications in SLE after immunosuppressive therapies. *Curr Opin Rheumatol* 2003;15:528-34.
- 10) Zandman-Goddard G, Shoenfeld Y. SLE and infections. *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:29-40.
- 11) Wing EJ, Gregory SH. *Listeria monocytogenes*: clinical and experimental update. *J Infect Dis* 2002;185 (Suppl 1):S18-24.
- 12) Doganay M. Listeriosis: clinical presentation. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2003;35:173-5.
- 13) Blatt SP, Zajac RA. Treatment of listeria bacteremia with vancomycin. *Rev Infect Dis* 1991;13:181-2.
- 14) Broome CV. Listeriosis: can we prevent it? *ASM News* 1993;59:444-6.
- 15) Tappero JW, Schuchat A, Deaver KA, Mascola L, Wenger JD. Reduction in the incidence of human listeriosis in the United States. Effectiveness of prevention efforts? The Listeriosis Study Group. *JAMA* 1995;273:1118-22.
-